ÜBER DIE

GIFTWIRKUNG

DES

PARAPHENYLENDIAMINS.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FAKULTÄT

DER

KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

VORGELEGT VON

HYAKUNOSUKE MATSUMOTO

AUS

KAGAWAKEN (JAPAN).

WÜRZBURG.
V. N. Seubert's Buchdruckerei.
1901.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr Prof. Dr. Kunkel.

Lebenslauf.

Verfasser, Hyakunosuke Matsumoto, japanischer Staatsangehörigkeit, geboren am 10. März 1875 zu Kumon im Regierungsbezirk Kagawa, als Sohn des Landbesitzers Tasaburo Matsumoto, erwarb nach Besuch der Mittelschule zu Hikone im April 1894 das Reifezeugniss und bezog September desselben Jahres die medicinische Abtheilung der Kaiserlichen Hochschule No. III. zu Okayama.

Der ärztlichen Staatsprüfung und Promotion unterzog er sich September bis November 1898 ebendaselbst, und erlangte dadurch den Titel Igakutokugyoshi.

Januar 1899 liess er sich als praktischer Arzt im Regierungsbezirk Kagawa nieder.

November 1899 immatriculierte er sich an der Universität Würzburg und studierte daselbst 4 Semester Medicin.

Vorstehende Dissertation hat er unter der Leitung des Herrn Prof. Dr. Kunkel verfasst.

Seinen teuren Eltern

in steter Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom Verfasser.

Die aromatischen Diamine, Phenylendiamine oder Diamidobenzole $C_6 H_4 (N H_2)_2$, von denen 3 Isomere möglich und bekannt sind, werden aus den korrespondierenden Dinitrobenzolen, oder den aus den letzteren zunächst gebildeten 3 Nitroanilinen, durch Reduction dargestellt. Die Diamine entstehen ferner durch Reduction von Nitrosoverbindungen, sowie durch Kohlendioxidaustritt aus Diamidobenzoesäure. Als zweisäurige Basen geben die Diamine gut krystallisierende Salze, die aber an der Luft wenig beständig sind.

Von den 3 Phenylendiaminen wurde die Paraverbindung von Hoffmann 1863 dargestellt. Sie gibt durch Oxidation in sauerer schwefelwasserstoffhaltiger Lösung mit Eisenchlorid den violetten schwefelhaltigen Farbstoff Thionin.

Meta-Phenylendiamin (Zinin 1844) geht durch Salpetrigsäure in Bismarkbraun über und wird darum als äusserst empfindlicher Reagens auf diese Säure benutzt.

Ortho-Phenylendiamin (Griess 1861) wird durch Oxidation mit Eisenchlorid in ein Diamidphenacin übergeführt.

Seit Brieger Diamine unter den Ptomainen der Leichenfäulnis und Baumann solche bei Krankheiten des Menschen gefunden haben, interessieren die Wirkungen der künstlich dargestellten Diamine den Arzt. Das Paraphenylendiamin steht als Färbemittel für Haare und Federn bei nachheriger Behandlung der durchtränkten Stellen mit einem Oxidationsmittel, (Wasserstoffsuperoxyd)

in Deutschland unter Patentschutz. Es findet auch Verwendung zu verschiedenen kosmetischen Zwecken, namentlich zum Färben des Bartes und der Kopfhaare. Dadurch kommen manchmal Vergiftungsfälle vor. Von dem unter dem Namen „Juvenia“ vertriebenen Haarfärbemittel hat Puppe festgestellt, dass es Paraphenylendiamin ist; das Gleiche hat Pollak von dem Haarfärbemittel „Phönix“ erwiesen. Ein anderes kosmetisches Mittel „Nussextract“ enthält ebenfalls als wirksamen Bestandteil Paraphenylendiamin. Deshalb hat die Feststellung der toxikologischen und physiologischen Wirkung der Diamine jetzt eine praktische Bedeutung.

Vor Beschreibung der eigenen Versuche soll hier eine kurze Zusammenstellung der bisher veröffentlichten Beobachtungen folgen.

Die ersten Angaben rühren von R. Dubois und L. Vignon[1]) her:

Salzsaures Para- und Metaphenylendiamin sind darnach schwere Gifte, die zu 0,1 gr. auf 1 Kilogr. Tiergewicht tötliche Intoxikation bewirken. Neben gewissen örtlichen Störungen, bewirken übereinstimmend beide Diamine bei Hunden Speichelfluss, Erbrechen, Durchfall, reichliche Harnausscheidung. Nach und nach stellen sich Lähmungen, Zittern und endlich Tod im Coma ein, der nach der Paraverbindung in 2—3 Stunden, nach der Metaverbindung in 12—15 Stunden erfolgt.

Die örtlichen Erscheinungen bei der allgemeinen Vergiftung mit Metaphenylendiamin sind: Starker Schnupfen, Niesen und Husten. Blut und Gewebe zeigen braune Verfärbung durch Oxidationsprodukte des Me-

[1]) Comptes rendus de l'academie des sciences de Paris 107. 1888. Referat in Maly's-Jahresbericht über die Fortschritte der Thier-Chemie. 1888. pag. 43 und 1889 pag. 57.

taphenylendiamins. Ein Teil des Giftes geht in den Nasenschleim, Speichel und Urin über.

Sehr auffallend und charakteristisch sind gewisse örtliche Zeichen, die bei der allgemeinen Intoxikation mit Paraphenylendiamin eintreten. Der Bulbus wird vorgedrängt und hart, die Conjunctiva ödematös geschwellt, daher Chemosis. Das ganze Bindegewebe der Orbita ist infiltriert, die Thränendrüsen werden stark vergrössert und durch Einlagerung eines braunen Pigmentes in die sekretischen Elemente melanotisch.

Dubois und Vignon nehmen an, dass in letzteren das Gift zerstört wird, da es sich in der Ödemflüssigkeit nicht findet. Im Speichel lässt es sich durch die auf Zusatz von Metatoluylendiamin und Kalibichromat eintretende Bildung von Toluylenblau nachweisen. Die beiden Autoren heben auch die auf Oxidation des Paraphenylendiamins beruhende Braunfärbung der Gewebe und des Blutes hervor, die namentlich am Zahnfleisch und der Zunge deutlich erkennbar ist.

Kobert[2]) hat diese Angabe bestätigt und erwähnt folgendes:

Paraphenylendiamin bedingt keine lokale Wirkungen, wohl aber bei Einführung ins Gefässsystem eine Schwellung und ödematöse Infiltration des Subcutangewebes, die am Auge bis zum Unsichtbarwerden des Bulbus sich steigern kann, um später wieder vollständig zu verschwinden. Fährt man dagegen mit der Darreichung fort, so bilden sich in der Haut Geschwüre und Pflegmone, ganz wie bei Fagopyrismus. Auch cerebrale Störung und Albuminurie können eintreten. Mischt man extra corpus eines der 3 Diamine mit Blut, so erfolgt Braunfärbung. Methämoglobinbildung tritt nicht, oder in geringem

[2]) Forschritte der Medicin 1890, No. 7, p. 282 und Handbuch der Intoxikationen p. 443.

Grade ein. Man habe daher ein Recht, dieses Gift als in der Grenze der Blutgifte stehend zu bezeichnen.

Weitere Angaben über Paraphenylendiamin wurden von Puppe[3]) mitgeteilt. Puppe beschreibt als Folge des Gebrauches von Juvenia folgenden Krankheitsfall:

Eine Frau wendete im Juli 1895 das Haarfärbemittel Juvenia an. Bald nachher verspürte sie Jucken an Hals und Kopf. Als sie das Mittel im Oktober wiederum gebrauchte, entstand alsbald ein geringer Ausschlag an denselben Körperstellen. Zum dritten benutzt sie Juvenia am 17. September; sie hat an demselben Tage über einen Ausschlag an Kopf und Hals zu klagen, am anderen Morgen hat sie ein verschwollenes Gesicht, so dass sie nicht sehen kann. Nach kurzer Zeit gingen die Krankheitserscheinungen zurück. Andere Personen sollen nach dem Gebrauch des Mittels Ähnliches erfahren haben.

Auf diesen Vergiftungsfall hin hat Puppe Versuche mit Paraphenylendiamin angestellt:

Eine geringe Blutmenge im Reagensglas mit einer etwa 20%igen Paraphenylendiaminlösung versetzt, verändert sich sofort, indem einerseits ein Farbenumschlag ins Schwarzbraune, anderseits eine Coagulation derart eintritt, dass das coagulierte Blut beim vollständigen Umdrehen des Reagensglases am Boden haften bleibt. Wird dieses Blutcoagulum durch Zusatz von Wasser unter kräftigem Schütteln verdünnt, so erhält man eine braune Flüssigkeit, in der unregelmässig gestaltete Fetzen herumschwimmen und die spektroskopische Prüfung ein ganz charakteristisches Verhalten darbietet. Es zeigt sich nämlich am äussersten Ende des Rot ein

[3]) Vierteljahrschrift für gerichtliche Medic., 3. Folge, 12 B., 1896. pag. 116—127.

Streifen, der bis in die Gegend des Methämoglobinstreifens heranreicht, und weiter eine Verdunkelung des rechten Spektralendes vom Grün an. Dasselbe Spektrum erhält man, wenn man zu einer koncentrierten wässrigen Blutlösung starke Paraphenylendiaminlösung hinzufügt. Auch hier zeigt sich ferner ein augenblicklicher Farbenumschlag ins Bräunliche. Fügt man Schwefelamonium zu dieser Lösung, so entsteht ein zweiteiliges Spektrum, welches mit dem des Hämochromogens identisch ist, während sich zugleich die Lösung wieder leicht rötet. Ähnlich sind die Verhältnisse, wenn man dünne Lösungen anwendet — etwa 5% Blutlösung und 10% Paraphenylendiaminlösung — indem Gelbbraunfärbung der Blutlösung eintritt und die spektralen Erscheinungen etwas weniger deutlich sind.

Methämoglobinbildung hat Puppe an überlebendem Blute nur einmal beobachtet. Puppe zieht aus seinen Versuchen den Schluss, dass durch die Einwirkung von Paraphenylendiamin auf Blut nicht Methamoglobin, sondern Säurehämatin gebildet wird.

Über das mikroskopische Verhalten des Blutes unter dem Einfluss einer Paraphenylendiaminlösung hat Puppe folgendes mitgeteilt:

Die Giftwirkung äussert sich hier in einer mässigen allmählich zunehmenden Entfärbung der Erytrocyten, die weiterschreitende Degeneration der Blutkörperchen zeigt sich in beginnender Bildung von unregelmässigen Ballen mit gelbrötlicher Tinction. Schliesslich entstehen Pigmentschollen von derselben Farbe mit nadelförmigen Krystallen unter gleichzeitiger Auflösung der Erytrocyten.

Was die vergiftende Dosis und die Art der Symptome betrifft, so bestätigt Puppe durch Versuche an Kaninchen und Hunden, vollauf die ersten Angaben von Dubois

und Vignon; als Dosis toxika ergibt sich 0.1 gr. auf 1 Klgr. Tiergewicht. Es lassen sich zwei Formen der Vergiftung nach Puppe unterscheiden — eine mit Exophthalmus, Chemosis, Steigerung des interocularen Druckes, verbunden mit starker Injektion der Conjunctivalvenen, Lider- und Conjunctival-Ödem, während das Allgemeinbefinden gut bleibt. Daneben kann Hautödem entstehen, welches sich nicht auf die Gegend der Injectionsstelle zu beschränken braucht, Der Verlauf ist in der Regel gutartig; die Erscheinungen gehen zurück, ohne Störungen zu hinterlassen. Eine zweite Form charakterisiert sich durch schwere allgemeine Symptome: Bald nach der Einführung des Mittels treten Zuckungen ein, die sich zu klonischen und tonischen Krämpfen steigern können, dazu kommen Erbrechen, Diarrhöe, und Abgang von blutigem Harn. Im Coma erfolgt der Exitus.

Für den Tierversuch ist die subcutane Anwendung des Mittels am geeignetsten. Wenn auch das Paraphenylendiamin durch die Haut hindurch zu gehen scheint, zu welcher Annahme die Vergiftungserscheinungen am Menschen nach Gebrauch des Haarfärbemittels zwingen, gelang es Puppe doch nicht, dies experimentell nachzuweisen. Aber Puppe hat bei Scarification der Haut und nachheriger Bepinselung mit Paraphenylendiaminlösung an Hunden Exophthalmus, wenn auch nicht sehr stark ausgeprägt, erzielt, der dann in einigen Tagen wieder glatt zurück ging. Die intravenöse Einführung einer Dosis, die subcutan sicher Intoxikation bewirkt hätte, blieb bei dem von Puppe durchgeführten Versuche ohne Erfolg. Puppe hat bei Kaninchen keinen Exophthalmus, weder bei toxischen noch bei letalen Gaben gesehen. Dagegen reagieren Hunde auf die subcutane Application sicher.

Die Section zeigt nach Puppe: In der Regel zunächst eine braunschwarze Tingierung des Subcutangewebes um die Einstichstelle herum, teilweise wohl von Hämatin, teilweise aber auch von der ursprünglichen Tinktion des Paraphenylendiamin selbst beruhend. Das Conjunctivalödem kann gänzlich geschwunden sein, ebenso die anderen Erscheinungen an den Augen. Das Gehirn bietet nichts Besonderes dar. Die Lungen zeigen zuweilen, subpleurale Ecchymosen, das Herz subcardiale. Ferner zeigen Herz, Nieren, zuweilen die Leber trübe Schwellung. Das Blut ist stark geronnen. Die grossen Körpervenen und das rechte Herz sind meist strotzend gefüllt. Besonders hervorzuheben ist, dass zweimal bei Hunden innerhalb des Gefässappartes in der der Einstichstelle benachbarten Rückenmuskulatur thrombotische Massen in ziemlich erheblicher Ausdehnung beobachtet worden sind. Es wurde an diesen thrombotischen Massen das Hämatinspektrum gesehen. Sonst zeigte sich im Blute der Oxyhämoglobinstreifen sowohl bei intra vitam als in dem post mortem entnommenen Blut.

Puppe hält es für möglich, dass es sich beim Hautödem und bei den Augenerscheinungen um die Folge derartiger Thrombosierung handle.

Er nimmt weiter an, dass bei Paraphenylendiaminvergiftung Idiosynkrasie eine Rolle spiele, da seine Wirkungen auf die verschiedenen Tierarten verschieden sind. Auch bei Menschen sind, trotzdem die betreffenden Haarfärbemittel häufig gebraucht werden, Vergiftungsfälle selten bekannt.

In den Versuchen mit „Juvenia“ an Kaninchen fand Puppe erwärmte Haut an der Applikationsstelle und Athembeschleunigung.

Ein weiterer Vergiftungsfall wird von Pollak[4]) mitgeteilt.

[4]) Wiener klinische Wochenschrift 1900. No. 31. pag. 712.

Eine Frau hatte „Phönix“ angewendet. Sie erkrankte an ekzematöser Hautentzündung des ganzen behaarten Kopfteils, die sich einerseits über die Stirn bis zur Nasenwurzel, andererseits auf den Nacken bis in die Gegend des siebten Halswirbels erstreckte und an einzelnen Stellen, namentlich an der vorderen Haargrenze, bis zur Bildung kleinerbsengrosser Pusteln, resp. entsprechend grosser Geschwürsflächen gediehen war. Die Haut war an der bezeichneten Parthie diffus geschwollen und gerötet. Es bestand ausgesprochener Exophthalmus, verbunden mit hochgradigem Thränenfluss. Die Conjunctiva bulbi war entzündlich gerötet, jene der Augenlider ödematös, so dass ein ziemlich bedeutender Grad von Chemosis bestand, die Lider beider Augen stark geschwollen. Temperatur 37,6°, Puls 82. Der Harn eiweissfrei.

Die Frau hatte bereits zweimal ca. 3 und 5 Monate vorher, das als unschädlich in den Reclamen bezeichnete Haarfärbemittel verwendet, ohne dass Vergiftungserscheinungen sich gezeigt hätten. Bei der dritten Application kamen die ersten Erscheinungen nach ca. 10 Stunden; die Erkrankung war nach etwa 36 h auf dem Höhepunkt angelangt.

Unter Anwendung einer energischen Schwitzkur, sowie von Diuretica wurde die Hautaffektion in 12 Stunden, das Ödem der Lider in 24 Stunden gebessert. Am 3. Tage waren sämmtliche Erscheinungen zurückgegangen.

Der Harn der Patientin war gelb, etwas getrübt und von sauerer Reaktion. Beim Stehen bildete sich mässiges Sediment von zahlreichen Krystallen von oxalsaurem Kalk, Lymphkörperchen, Plattenepithelzellen und wenig hyalinen Cylindern. Indikan war nicht vermehrt. Albumen und Zucker in minimaler Menge vorhanden.

Spaltungsprodukte von Phenylendiamin waren nicht nachzuweisen.

Pollak hat durch Scarification mit nachfolgender Einreibung von „Phönix“ an Kaninchen keine besonderen Vergiftungserscheinungen erhalten.

Als Folgeerscheinungen nach subcutaner Application von Paraphenylendiamin hat Pollak an Kaninchen folgendes beobachtet: Der Athem ist beschleunigt, leichte Protrusio bulbi, Steigerung des Intraocularduckes stellt sich ein; die Zunge, in Folge tonischen Krampfes durch die Nagezähne incarcerirt, hängt als livide und unförmliche Masse aus der Mundhöhle heraus. Es bildet sich, nach Athemverlangsamung, maximaler Pupillendilatation und Krämpfen, ein komatöser Zustand aus, dem der Tod folgt, nachdem die Protrusio bulbi geschwunden, der Tonus des Bulbus stark herabgesetzt und der comatöse Zustand wieder aufgehört hatte.

Pollak's Tierversuche zeigen, dass epi- und endermatische Applikation des Giftes bei den Versuchstieren nur geringe Erscheinungen hervorrufen; wahrscheinlich, weil die Menge des resorbierten Giftes zu klein ist. Möglicherweise liesse sich die Wirkung durch wiederholte Application steigern. Bei subcutaner Einverleibung sind die Erscheinungen, entsprechend der verwendeten Giftmenge, mehr oder minder stark. Die früheste und bezeichnendste scheint immer die Protrusio bulbi und die Steigerung des intraokularen Druckes zu sein. Der Autor schliesst aus seinen Versuchen, dass das Auftreten von Kopfjucken, ekzematöser Hautentzündung, denen sich später Exophthalmus, Thränenfluss, Schwellung der Conjunctiva und Lider zugesellt, nach Gebrauch von Haarfärbemitteln, den Verdacht auf Paraphenylendiaminvergiftung erwecken müsse.

Es mögen nun meine eigenen Versuche folgen, die mit Fröschen (Rana esculenta u. temporaria) weissen Mäusen, Kaninchen, Katzen und Hunden angestellt wurden.

Verwendet wurde immer die Lösung des salzsauren Phenylendiamins.

I. Wirkung des Giftes auf Frösche.

No. 1. Mittelgrosser Frosch. 4 Uhr nachmittags 0,01 Paraphenylendiamin in den Lymphsack des Rückens eingespritzt. Keine Symptome.

4 ½ h noch 0,01 eingespritzt. Ist apathisch, ohne besondere Symptome. Am nächsten Morgen tot aufgefunden. Bei der Sektion ist die Todtenstarre auffallend. Die Lymphsäcke enthalten grosse Mengen klarer Flüssigkeit. An einzelnen Muskeln sind die oberflächlichen Muskelfasern dunkelrot bezw. dunkelviolett gefärbt Herz in Systole. Gallenblase prall gefüllt, Galle dünnflüssig. Muskelfasern, welche makroskopisch schon dunkelrot gefärbt erscheinen, haben mikroskopisch diffuse dunkelrote Tingierung. Die Querstreifen der Herzmuskeln etwas undeutlich. Leber-, Milz- und Nierenzellen scheinen geschwollen. Blut zeigt keine Veränderung. Galle enthält nur Spuren amorpher Festbestandteile.

No 2. Einem mittelgrossen Frosch wurde um 3 ½ h Nachmittag 0,01 Pharaphenylendiamin eingespritzt.

Nach kurzer Unruhe wird er apathisch Er verharrt in ein und derselben Körperlage, selbst wenn man seine Haut reizt. Die Augen sind ein wenig hervorragend und glänzend, man kann von der Sclera mehr als vorher sehen. Am nächsten Morgen unverändert. Gegen 6 Uhr nachmittags zeigen die hinteren Extremitäten Parese. Nach Berührung der Hornhaut schliesst er noch die Lider. Nach 2 Tagen hat er sich erholt und erhielt nochmals 0,01 Para-Phenylendiamin. Nach einer Stunde ist die Atmung beschleunigt, die Augen hervorstehend, die Pupillen erweitert. Tod während der Nacht.

Sectionsbefund: Unterhautgewebe enthält reichliche Mengen klarer Flüssigkeit. Bauch- und Rumpfmuskeln sind dunkelrot gefärbt. Muskeln an der dorsalen Seite rötlich, dagegen an der ventralen Seite nur an vereinzelten Stellen ebenso gefärbt. Herz in Diastole. Das Lebergewebe enthält reichliche Pigmentschollen, wie auch einige wenige die Milz, Leber- Milz- und

Nierenzellen scheinen etwas geschwollen, aber die Kerne sind noch erhalten. Die dunkelrote Färbung der Bauchdecke ist teils der Blutung, teils der roten Tingierung der Muskelfasern zuzuschreiben. Die Darmwand enthält gelbgefleckte Stellen, welche mikroskopisch nur diffuse Färbung der Gewebselemente zeigen.

No. 3. Mittelgrosser Frosch erhält um 4 h Nachmittags 0,015 Paraphenylendiamin eingespritzt.

Nach kurzer Unruhe wird er apathisch. Am nächsten Vormittag ist er gelähmt, kann aber seine vorderen Extremitäten etwas bewegen, wenn man die Haut mit einer Nadel sticht, oder sie mit Eisessig pinselt. Wenn man die hinteren Extremitäten reizt, so sieht man keine Bewegung an ihnen, dagegen aber an den vorderen Extremitäten. Es sind also die hinteren Extremitäten stärker als die vorderen, die Motilität stärker als die Sensibilität, gelähmt.

Nachmittags 6 h ist das Leben fast erloschen. Reizung der Hornhaut ist ohne Erfolg. Athembewegung kaum sichtbar.

Sectionsbefund: Ausgeprägte Starre, Pupillen verengert. In den Unterhautlymphräumen findet sich reichliche Menge Flüssigkeit. Muskulatur, besonders am Oberschenkel oberflächlich dunkelrot gefärbt. Keine Ecchymose an den serösen Häuten. Herz in Diastole. Das Blut ist ungewöhnlich dunkel.

Mikroskopischer Befund: Viele Muskelfasern diffus dunkelrot gefärbt. Intramuskuläre und Mesenterialgefässe gefüllt. Blut, aus dem Herzen genommen, zeigt keine Veränderung. In Leber- und Milzgewebe abgelagerte Pigmentschollen. Gleiche Pigmentschollen finden sich zwar auch bei ausgehungerten nicht vergifteten Fröschen, aber nicht so reichlich. Leber-, Milz- und Nierenzellen zeigen schwache trübe Schwellung. Die Querstreifen der Herzmuskulatur sind etwas undeutlich.

No. 4. Kleiner Frosch erhält um 4 h nachmittags 0.01 Paraphenylendiamin

Um 5 h ist er träge, 30 Minuten später stellt sich Parese ein. Er kann sich nicht aus der Rückenlage umdrehen, ist aber nicht völlig gelähmt. Athemzüge kaum sichtbar. Augen anhaltend geschlossen, zeitweilig krampfartige Bewegungen. Um 6 h stellten sich tonische Krämpfe ein, besonders stark, wenn man die Haut reizt. 6 h 20 Minut. tot.

Makroskopischer Befund: Das Unterhautgewebe enthält reichliche Mengen Flüssigkeit. Die Muskeln der Extremitäten sind nur wenig dunkelrot gefärbt, die des Rumpfes dagegen

stark braunrötlich. Im rechten Luftsacke findet sich eine grosse Menge geronnenen Blutes, so wie ein wenig im linken. Die Vorhöfe des Herzens kontrahieren sich noch.

Mikroskopischer Befund: Das Lebergewebe enthält viele Pigmentschollen. Milz- Nieren- und Leberzellen normal. Die oberflächlich gelegenen Muskelfasern sind rötlich gefärbt.

No. 5. Fünf Frösche wurden an verschiedenen Körperteilen mit 15% Diamin wiederholt gepinselt. Alle zeigen die gleichen Erscheinungen. Sie werden träge, paretisch, nach und nach tritt vollständige Lähmung ein. Die gepinselten Teile sind nicht stärker ergriffen als die ungepinselten. Nach dem Herzstillstand sind die Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten durch den elektrischen Strom noch reizbar, das Herz selbst nicht. Bei der Sektion zeigen sich die oberflächlich gelegenen Muskelparthien stark blau gefärbt welche Färbung in Berührung mit Luft zunimmt. Bleibt der geöffnete Körper liegen, so färben sich auch andere Organe (Magen, Darm, Leber, Milz etc.) auf der freiliegenden Seite.

Wurden Muskelparthien, die vorher mit Diaminlösung durchströmt waren, teilweise mit Blättchen von Stanniol, Glimmer, Papier bedeckt, so färbt sich nur der unbedeckte und der mit Papier bedeckte Teil. Im dunklen Schrank aufbewahrte Teile wurden ebenso stark gefärbt, wie die im Licht stehenden. Beim Aufschneiden der Muskeln hatten die tiefer gelegenen Partien noch normale Farbe, die aber an der Luft sich gleichfalls in Violett änderten. Das Licht hat also wohl keinen Einfluss auf die Entstehung der Färbung, diese dürfte lediglich ein Oxidationsvorgang unter dem Einfluss des Luftsauerstoffes sein. Die alkalische Reaktion des Gewebsaftes und Blutes wirken noch nebenbei fördernd auf die Färbung, denn eigene Versuche haben uns gezeigt, dass Muskelstückchen in einer Paraphenylendiaminlösung lange unverändert blieben, dagegen, wenn die Lösung mit Soda versetzt wurde, sich rasch färbten.

Paraphenylendiamin wird also bei Fröschen sicher von der Haut resorbiert und bewirkt allgemeine schwere Vergiftung, deren Hauptsymptom die Lähmung ist; es ist dies leicht begreiflich, weil die Froschhaut bekanntlich wässerige Lösungen durchdringen lässt.

Die Blaufärbung der Muskeln tritt hier so stark wie bei subcutaner Application, oft sogar stärker, ein.

Es handelt sich nicht um Lichtwirkung auf die Giftsubstanz, sondern wohl um ein nicht näher bekanntes Oxydationsprodukt. Es ist wichtig, zu bemerken, dass der Luftsauerstoff durch die Haut zur Muskulatur zu diffundieren scheint, nicht aber weiter in die Tiefe, eine Thatsache, die für die physiologische Würdigung der Funktion der Froschhaut sehr interessant ist.

Noch bemerkenswerter ist, dass Paraphenylendiamin im Frosch-Organismus nicht durch den im Blut circulierenden Sauerstoff, sondern hauptsächlich nur durch den die Haut durchwandernden Luftsauerstoff oxydiert zu werden scheint.

Subcutan wirken 0,01 — 0,02 gr. Paraphenylendiamin auf Frösche von 40 bis 60 gr Körpergewicht tötlich.

Unter den Symptomen stehen die des Nervensystems im Vordergrund. Zuerst tritt Parese, später Paralyse ein. Die hinteren Extremitäten werden früher gelähmt als die vorderen. Die Willkürbewegungen hören früher auf als die Reflexbewegungen. Die Motilität wird stärker ergriffen, als die Sensibilität. Manchmal zeigen sich vor dem Tode tonische Krämpfe. Im Unterhautgewebe finden sich reichliche Mengen klarer Flüssigkeit, weiter sieht man Pigmentablagerung im Leber-, und Milzgewebe, blaurote Färbung der oberflächlich gelegenen Muskeln.

Einmal wurde gleich nach dem Tode Blutgerinsel in den Luftsäcken beobachtet. Dagegen zeigte das Blut gewöhnlich keine wesentliche Veränderung.

Leber-, Milz- und Nierenzellen zeigen eine nicht hochgradige trübe Schwellung, oder sind manchmal normal.

II. Wirkung der subcutanen Injection auf Mäuse.

No. 1. Einer weissen Maus wurde um 11 h Vormittags 0,005 Paraphenylendiamin subcutan injicirt. Sie war um 12 h

etwas paretisch und wurde um $3^1/_2$ h Nachmittags tot gefunden. In der Umgebung der Injectionsstelle im Unterhautgewebe war keine Veränderung zu bemerken. Keine Ecchymose an den serösen Häuten. Herz in Diastole. Lunge normal. An den Blutkörperchen bemerkt man nur Schrumpferscheinungen. Herzmuskeln, Leber- und Nierenzellen zeigen leichte trübe Schwellung. Keine Pigmentablagerung in den Geweben der inneren Organe.

Nr. 2. Weisse Maus erhält um 11 h Vormittags 0,01 Paraphenylendiamin subcutan. Um 12 h stellt sich Parese ein. $3^1/_2$ h Nachmittags war die Maus tot.

Die Totenstarre ist auffallend. Keine Ecchymosen in den serösen Häuten. Muskatleber, die centralen Partien der Acini erscheinen dunkel, die peripheren hell. Herzmuskeln und Leberzellen etwas getrübt. Blut ohne Veränderung, abgesehen von etwaiger Entfärbung der roten Blutzellen.

No. 3. Weisse Maus erhielt $4^1/_2$ h Nachmittags 0.005 Paraphenylendiamin. 5 h 10 Minut. stellt sich Parese ein, einige Minuten nachher ist sie ganz gelähmt, dann unbedeutende Convulsionen vor dem Tode.

Leichenbefund: Kein Ödem im Unterhautgewebe. Blut scheint etwas bräunlich verfärbt. Im Leber- und Milzgewebe keine Pigmentschollen, doch sieht man diffus gelblich gefärbte Stellen. Querstreifen der Herzmuskeln etwas undeutlich, Nierenzellen grobgranuliert, ihre Kerne nicht gut sichtbar. Zwischen normalen Muskelfasern finden sich vereinzelte blaurot gefärbte.

No. 4. Weisse Maus bekommt um 5 h 15 Minut. Nachmittags 0,005 Paraphenylendiamin. Ist kurze Zeit unruhig.

5 h 45 Minut. stellt sich Parese ein. Die hinteren Extremitäten sind stärker gelähmt als die vorderen. Sie sucht mit den Vorderpfoten vorwärts zu kommen, während die Hinterbeine den Dienst versagen.

6 h tritt vollständige Lähmung, 5 Minut. später der Tod ein.

An der Injectionsstelle keine Veränderung. Keine ödematöse Infiltration im Unterhautgewebe. Vereinzelte Muskelbündel sind dunkelrot gefärbt. Herz in Diastole. Im Leber- und Milzgewebe finden sich nicht Pigmentkörnchen. Leberzellen grob granuliert, die Kerne gut erhalten. Nierenzellen ohne Veränderung. Die Muskelfasern zeigen teilweise schon makroskopisch rote Färbung. Blut ohne Veränderung.

Nr. 5. Einer weissen Maus werden um 5 h Nachmittags 0,02 gr. Paraphenylendiamin subcutan injiciert.

Die Athmung wird beschleunigt. Nach 40 Minuten treten Parese, schwache Convulsionen und dann der Tod ein. Man findet keine Veränderung an der Injectionsstelle. Bauch- und Rumpfmuskeln färbten sich in Berührung mit der Luft rasch braunviolett. Die Farbe des Blutes ist dunkel. Gleich nach dem Tode mikroskopisch untersucht, findet sich keine Veränderung der roten Blutzellen, höchstens Andeutung von Schrumpfung.

No. 6. Weisse Maus erhielt um 4 h Nachmittags 0,02 gr. Paraphenylendiamin. Nach 40 Minuten stellt sich Parese ein. Sogleich wurde sie getötet, Blut mit destillirtem Wasser verdünnt und spektroskopisch untersucht. Es zeigt nur die Streifen von Oxyhämoglobin.

No. 7. Einer weissen Maus wird um 4 $^1/_2$ h Nachmittags 0,02 Paraphenylendiamin eingespritzt. Nach 10 Minuten Parese und Convulsionen. Sogleich getötet und Blut spektroskopisch untersucht. Es zeigen sich nur O-Hb Streifen. Die Brust-, Bauch- und Rumpfmuskeln, ein Teil des Darmschlauches und die Oberfläche des Herzens färbten sich beim Liegen an der Luft rasch dunkelbraunrot. Die Herzmuskeln sind teilweise ebenso gefärbt. Die Muskeln am Rücken, wenn sie mit der Luft in Berührung kommen, färben sich nach einigen Minuten dunkelviolett. Herz in Systole. Die Lungen zeigen dunkelrot gefärbte Flecken. Die Gallenblase ist mit rötlicher Flüssigkeit, welche rote Blutzellen enthält, gefüllt. Milz schlaff und dunkelrot.

Harnblase prall gefüllt, der Harn klar. Die Blutkörperchen sind dreieckig, rhombisch, meistens aber Stechapfelförmig. Im Leber- und Milzgewebe Pigmentablagerung nicht beobachtet.

Aus den beschriebenen Versuchen ersieht man, dass bei Mäusen schon 0,005 Paraphenylendiamin tötlich vergiftet. Der Tod tritt, nachdem sich bald Parese entwickelt, unter Convulsionen schon in einer Stunde ein.

Merkwürdig erscheint es, dass bei Mäusen weder eine nennenswerte ödematöse Infiltration des Unterhautgewebes, noch eine Pigmentablagerung im Leber- und Milzgewebe bemerkt wurde.

Die Veränderung des Blutes beschränkt sich auf dunkle Verfärbung. Methämoglobinbildung ist bei obengenannter Giftdosis weder in Vita noch an der Leiche beobachtet worden.

Die Blutkörperchen scheinen etwas entfärbt zu sein; die manchmal beobachteten Formänderungen sind wahrscheinlich als Leichen-Erscheinungen aufzufassen, welche hier etwas früher als gewöhnlich eintreten.

Die Veränderung der Lungen, welche wir einmal beobachtet haben, scheint durch Infarkte oder durch Atelektase der kleinen Bronchien, in Folge des Ödems des Lungengewebes, erzeugt zu werden.

Die braunrote Färbung der Muskelfasern ist bei Mäusen auch zu beobachten, aber nicht so auffallend, wie bei Fröschen.

III. Wirkung der epidermatischen Application, sowie der subcutanen Injection auf Kaninchen.

No. 1. Einem Kaninchen von 920 g Körpergewicht wurden an einem Teil des Rückens und Bauches die Haare abgeschoren, die Stelle mit Seife behandelt und nachher mit 15 1/2 % Paraphenylendiaminlösung bepinselt. Die Pinselung wurde an den beiden folgenden Tagen wiederholt, ohne dass eine Wirkung zu bemerken war.

Darauf wurde von der 15%igen Lösung in den Conjunctivalsack eingeträufelt und diese Prozedur, im Laufe der beiden folgenden Tage wiederholt, jedoch ohne Erfolg. Nach Verlauf von 10 Tagen wurde demselben Tier um 12 h Mittags 0,2 Para-Phenylendiamin unter die Rückenhaut eingespritzt. Um 3 h 30 Minuten Nachmittags erfolgt der Tod unter Zuckungen. Die Zunge ist stark ödematös gequollen. Das Unterhautgewebe des Rumpfes, in der vorderen Seite trocken, in der dorsalen Seite feucht, aber nicht ödematös. Am Halse, besonders in der Submaxillargegend, enormes Ödem. An der Injectionsstelle nichts bemerkenswertes. Das Blut, welches bei der Section flüssig vom Herzen abfliesst, coaguliert nachher und zeigt im Spektroskop die O-Hb Streifen. Harn klar, enthält keine Blutkörperchen, dagegen abgestossene Epithelien und amorphe Festbestandteile.

Einem anderen Kaninchen wurde gleichfalls 15%ige Lösung in den Conjunctivalsack geträufelt. Am Tage darauf war die Conjunctiva etwas hyperämisch, die Schleimsekretion vermehrt, sonst keine Erscheinung.

No. 2. Einem Kaninchen werden am Rücken die Haare abgeschoren und Senfpapier aufgelegt. Nachdem die Haut hyperämisch geworden war, wurde die eine Hälfte mit 15%iger Paraphenylendiaminlösung gepinselt, die andere Hälfte zur Controlle ohne weitere Behandlung gelassen. Es erfolgt keine Reaktion: Man sieht keinen Unterschied in den beiden Teilen, auch sonst am Körper keine bemerkenswerte Veränderung. Nach mehreren Tagen wurde demselben Kaninchen um 12 h Mittags 0,02 Para-Phenylendiamin subcutan injiciert. Körpertemperatur 38,2°. Um 3 h 40 Minut. Nachmittags beträgt die Körpertemperatur 37,9°. Der Tod erfolgte in der darauffolgenden Nacht. Entleerter Harn war frei von Eiweiss und Zucker und reagirt alkalisch. Die Zunge war enorm geschwollen und drang als unförmliche Masse durch die Zahnreihe incarcerirt zum Maul heraus. Desgleichen waren die Wangen und die Submaxillarisgegend stark ödematös. Unterhautgewebe des Rumpfes trocken, aber an den Wangen und unterhalb des Unterkiefers sehr stark ödematös und gelatinös aussehend; beim Einschneiden sammelt sich reichliche Flüssigkeit an. Diese Flüssigkeit wird durch Wasserstoffsuperoxid nicht gefärbt, giebt 4,66% Trockenrückstand, gleich also dem serösen Exsudat des Ascites. Der Magen ist gefüllt mit trocknen Speiseresten, der Dickdarm mit trocknem Koth. Das Blut ist flüssig, coaguliert aber nachher und zeigt spektroskopisch O-Hb Streifen. Die Blase enthält dicken, dunkelen Harn, in welchem sich abgestossene Epithelzellen, aber keine Blutkörperchen finden. Die Einstichstelle, ein Teil der Bauch- und Beckenmuskulatur und teilweise der Oberfläche des Darmschlauches sind bläulich gefärbt.

No. 3. Einem Kaninchen von 1160 g Gewicht wird um $2^2/_3$ h Nachmittags 0,2 Paraphenylendiamin eingespritzt.

4 h 10 Minut. Wangen und Oberhalsteil etwas, Umgebung des Mundes ziemlich stark, die Zunge enorm geschwollen. Die Zunge dringt durch die Zahnreihe heraus. Die Athmung erschwert, röchelnd. Plötzlich tritt Lähmung, dann tonischer Krampf und zuletzt der Tod ein.

Unterhautgewebe des Rumpfes feucht aber nicht ödematös. Die Umgebung der Injectionsstelle bläulich gefärbt, die muskularen Elemente sehr stark, dagegen die bindegewebigen sehr schwach

oder gar nicht gefärbt. Die Zunge, Submaxillar-, Labial- und Wangengegend enorm ödematös mit gelblicher, klarer Flüssigkeit durchtränkt. Im Herzbeutel findet sich ein wenig klare Flüssigkeit, ebenso in der Bauchhöhle. Harnblase in contrahirtem Zustande. Vorhöfe des Herzens schlagen noch, während die Kammern still stehen. In den Kammern kein Gerinsel, das Blut ist noch flüssig, coaguliert bald, zeigt spektroskopisch die O-Hb Streifen. Plica semilunaris gestreckt bis zur Hornhaut, etwas injiciert. Augapfel normal.

No. 4. Ein Kaninchen von 530 g Körpergewicht erhält um 5 h Nachmittags 0,1 Paraphenylendiamin subcutan injiciert. Am anderen Morgen war das Tier tot.

Unterhautgewebe am Halse besonders im Oberteile stark ödematös durchtränkt, ebenso im Gesicht von den Backen bis zur Stirngegend. Am rechten Auge leichte Chemosis, Augenlider etwas ödematös. Im Herzen findet sich Cruor. An der Injectionsstelle sieht man Blaufärbung.

No. 5. Einem Kaninchen von 1290 g Körpergewicht wird um 12 h Mittags 0,2 Paraphenylendiamin eingespritzt. Um 3 h Nachmittags ist die Speichelsecretion vermehrt, Zunge und Oberteil des Halses sind geschwollen.

3 h 5 Minut. und 3 h 15 Minut. werden je 0,002 Atropin sulf. eingespritzt.

Die Schwellung in der Submaxillargegend nimmt noch zu. Um 4 h 0,004 gr Atropin injiciert. Am folgenden Morgen ist die Schwellung im Oberhalsteile zurückgegangen, aber die der Zunge dieselbe geblieben. Das Kiefergelenk ist ganz steif, man kann das Maul selbst mit Gewalt nicht öffnen.

3 h Nachmittags wurden die Zahnreiben gewaltsam auseinander gebogen und die Zunge eingeschoben. Das Tier zeigt einige Zeichen der Besserung, stirbt aber unter dem Zeichen allgemeiner Erschöpfung zwei Tage darauf.

Bei der Sektion war kein Ödem mehr in der Submaxillargegend zu sehen. Erguss im Herzbeutel vorhanden. Herz prall gefüllt, in beiden Herzkammern findet sich Cruor, desgleichen in den Halsvenen, von der rechten Halsvene zieht sich das Gerinsel bis in den rechten Vorhof. Die Augen sind eingesunken.

No. 6. Einem Kaninchen von 1660 g Körpergewicht wurde zuerst 0,008 Atropin sulfuric. und dann 0,3 % Paraphenylendia-

min injiciert. 90 m darauf ist die cyanotische Zunge durch die Zahnreihe herausgedrängt.

Körpertemperatur 35,5° C. Blut, vom Löffelgefässe entnommen, mikroskopisch ohne Veränderungen. Die Pupille erweitert, der intraoculare Druck gesteigert, die Augäpfel hervorragend. Starke Athemnot. Conjunctiva blass und enorm ödematös.

Die Athemnot nimmt immer zu, das Tier röchelt, streckt und beugt seinen Hals spastisch. Schliesslich tritt Streckkrampf ein und die Athmung sistirt. Durch künstliche Respiration setzt die Athmung wieder ein, jedoch sehr schwach. Das Tier ist vollständg gelähmt. Es tritt Zuckung und dann der Tod ein; $2^1/_2$ h nach der Injection. Die Umgebung der Injectionsstelle zeigt sich bei der Section etwas ödematös, das Gewebe daselbst bräunlich gefärbt. Das Bindegewebe im Halse ist mit klarer, leicht gelblicher Flüssigkeit durchtränkt, aber nicht so stark, wie bei anderen Versuchen. Augen hervorragend, Conjunctiva enorm ödematös, Plica semilunaris auch geschwollen und etwas hyperämisch. Das retrobulbäre Fettgewebe ist ödematös. In der Bauchhöhle findet sich wenige, im Herzbeutel dagegen ziemlich viele klare Flüssigkeit. Im rechten Vorhofe und in den beiden Kammern kein Gerinsel, dagegen etwas im linken Vorhofe. In den Halsvenen ist das Blut nicht geronnen.

No. 7. Einem Kaninchen wurde die rechte Carotis unterbunden und der linke Halssympaticus durchschnitten.

Dann wurden 0,2 Paraphenylendiamin subcutan injiciert. Nach 2 Stunden ist das Tier tot.

An der linken Seite sind Wangen und Oberhalsteil stark, an der rechten Seite die entsprechenden Stellen weniger geschwollen. Der linke Bulbus enorm hervorragend, Conjunctiva geschwollen, der rechte Bulbus etwas eingesunken. Die Zunge aus dem rechten Mundwinkel herausgestreckt, ist stark geschwollen. Das Unterhautgewebe der ödematösen Stellen ist mit klarer, leicht gelblicher Flüssigkeit stark durchtränkt. Diese Flüssigkeit gibt mit Eisenchlorid und Schwefelwasserstoff keine Reaktion. Aus der Vena jugularis fliesst beim Einschneiden dunkles nicht geronnenes Blut. Im rechten Vorhofe und in den Kammern grosse Mengen von Gerinsel. Das Blut zeigt spektroskopisch O-Hb Streifen. Der linke Bulbus ist härter als der rechte und die rechte Pupille erweitert. An der Injectionsstelle bräunliche Verfärbung. Die Harnblase ist gefüllt, der Harn ist eiweissfrei.

No. 8. Einem Kaninchen von 1060 g Körpergewicht wurde der linke Halssympaticus durchschnitten.

Nach 3 Stunden erhält das Tier subcutane Injection von 0,2 Paraphenylendiamin. Nach einer Stunde beginnt die Schwellung der Zunge, die sich allmählich steigerte. Der rechte Bulbus härter als der linke, die linke Pupille enger als die rechte. Die Athmung wird erschwert, röchelnd. Der linke Augenhintergrund stark, der rechte etwas schwächer hyperämisch. Der linke Bulbus stärker hervorrvoragend, aber weicher als der rechte. Nach zwei Stunden tritt Parese und dann vollständige Lähmung ein, die Athmung beschleunigt und oberflächlich, Exitus. Bei der Section die gewöhnlichen Erscheinungen, das Ödem durchgehends links stärker als rechts.

No. 9. Einem Kaninchen von 915 g Körpergewicht wurde die rechte Carotis unterbunden.

Nach 3 h subcutane Injection von 0,2 Paraphenylendiamin. Nach $2^1/_2$ Stunden beginnt die Schwellung der Zunge; der Intraoculardruck ist in den beiden Augen gesteigert. Die Erscheinungen entwickeln sich wie gewöhnlich, jedoch fast nur links. Rechts ist nur wenig zu bemerken. Der gelassene Harn enthält Spuren von Diamin.

Am nächsten Tag Exitus nach 17 h unter Athemnoth und Lähmung. Das Unterhautzellgewebe der linken Gesichthälfte bis zur Löffelwurzel und der Submaxillargegend mit reichlicher klarer Flüssigkeit durchtränkt. An der rechten Seite war das Ödem zwar auch vorhanden, aber sehr zurückbleibend. Das Blut in den Halsvenen ist nicht geronnen. Im rechten Vorhofe des Herzens finden sich grosse Mengen von Cruor. In der Pleura pulmonalis zahlreiche Ecchymosen.

Aus den Versuchen geht hervor, dass bei Kaninchen 0,2 Paraphenylendiamin auf 1 Kilogr. Tiergewicht eine tötliche Intoxikation zu bewirken vermag.

Die gewöhnlichen Symptome sind: Speichelfluss, Zungenschwellung, Trismus, Ödem des Halsoberteiles und des Gesichtsunterteiles, Parese, Paralyse, Convulsionen und Temperaturabnahme vor dem Tode. Die Symptome am Auge treten nicht sehr hervor, doch sieht man manchmal Exophtalmus, Lidödem und Chemosis,

beim Durchschneiden des Halssympaticus besonders stark ausgeprägt.

Das Wichtigste ist das Ödem des Untergesichtsteiles, der Zunge und des Oberhalsteiles, welch letzteres bei Lebenszeit Athemnot und sogar Erstickung hervorrufen kann. Das retrobulbäre Fettgewebe wurde manchmal infiltriert gefunden, womit wahrscheinlich der Exophthalmus zusammenhängt.

Das Wesen des Ödems wird noch an anderer Stelle besondere Auseinandersetzung erfahren, jedoch dürfte es zweckmässig sein, einstweilen die folgenden Bemerkungen hier einzufügen.

Dass das Ödem bei Unterbindung der Carotis geringfügig bleibt, lässt sich wahrscheinlich durch wenige Blutzufuhr, Erniederung des Blutdruckes, erklären.

Dass an der Seite, wo der Halssympaticus durchschnitten ist, sich das Ödem stärker entwickelt, besonders dann, wenn zugleich an der anderen Seite die Carotis unterbunden ist, kann wahrscheinlich durch die, durch Blutgefässerweiterung und infolgedessen eintretende Hyperämie erklärt werden. Die Thatsache, dass die Symptome am Auge sich mit dem Ödem ungefähr parallel steigern können, trägt zur Erklärung ihrer Entstehungsweise bei.

Es ist beachtenswert, dass Atropin Entstehung und Zurückbildung des Ödems, wenn auch nicht stark, so doch deutlich beeinflussen zu können scheint. Methämoglobinbildung ist nicht beobachtet worden.

Die blaue Verfärbung, welche bei Kaninchen auf die Injectionsstelle beschränkt ist, beruht möglicherweise auf der Oxidation des Paraphenylendiamins durch hineingedrungene Luft bezw. Sauerstoff.

IV. Wirkung des Para-Phenylendiamins auf die Katze.

Einer Katze (Körpergewicht 2250 g) wurde am 2. Juli 1900 4½ h Nachm. 0,05 Paraphenylendiamin subcutan injiciert; bis 7 h waren keine Symptome. Am folgenden Tage ist die Katze etwas träge. Am 4. VII. enthält der Harn etwas Eiweiss. Am 5. VII. ist das Tier wieder ganz munter und erhielt um 4 h Nachm. 0,08 Paraphenylendiamin subcutan. Bis 12. VII. ohne Symptome beobachtet. Am 12. VII. 5 h Nachm. wurden 0,16 Diamin injiciert. Am anderen Morgen sind die Augenlider geschwollen, die Hornhaut etwas getrübt, weder Exophthalmus noch Chemosis. Am 16. VII. hat sich das Tier ziemlich erholt, die Lidschwellung geht zurück. Am 17. VII. erfolgte die Geburt eines ziemlich entwickelten Foetus. Die Schwangerschaft war nicht bemerkt worden. Ob der Abortus eine Wirkung des Diamins oder nur eine Folge der wiederholten gewaltsamen Eingriffe war, ist vorläufig nicht zu sagen.

Am 25. VII. erhielt das völlständig erholte Tier neuerdings 0,25 Diamin. Nach einer Stunde tritt Speichelfluss ein. Das Tier wird nach und nach apathisch und gelähmt. Am nächsten Morgen ist es tot. Vor dem Exitus war Erbrechen und Diarrhöe eingetreten.

Die Totenstarre ist auffallend stark. Die Augenlider geschwollen, die Bulbi eingesunken und von den geschwollenen Bindehäuten beinahe bedeckt. Das Unterhautgewebe nicht ödematös. Die Injectionsstelle ohne Veränderung. Leber und Milz etwas hyperämisch, Pancreas auch teilweise gerötet. In der Oberfläche der Lungen sind eingesunkene Flecken, welche dunkelrot gefärbt sind. Harnblase in contrahirtem Zustande. Blut spektroskopisch ohne Veränderung.

V. Wirkung des Giftes auf Hunde.

No. 1. Hund von 2 Kilo Körpergewicht erhält 0,04 Diamin subcutan. Keine Erscheinungen, 2 Tage später wird 0,08 Diamin eingespritzt. Eine Stunde später tritt Diarrhöe ein. Thränensekretion ist etwas vermehrt. Conjunctiva hyperämisch, geringe Schleimsekretion, intraocularer Druck normal. Weitere Erscheinungen wurden nicht beobachtet. Das Allgemeinbefinden war — abgesehen von anhaltender Diarrhöe — gut. Nach 4 Tagen — Diarrhöe bestand noch — erhielt der Hund 0,16 Diamin subcutan und nach 6 h nochmals 0,25. Nach 1¾ h Protrusio bulbi, der intraoculare

Druck sehr gesteigert, Speichelfluss. Am folgenden Morgen starb das Tier, nachdem vorher leichte Convulsionen zu beobachten waren.

Sectionsbefund: Augäpfel stark herausgetrieben. Conj. bulbi et Palpebrarum geschwollen. Die Hornhäute teilweise getrübt. Das Unterbindehautgewebe in Fornix conjunctivae enthält reichliche klare Flüssigkeit. Leber und Milz hyperämisch, auch Pancreas etwas gerötet. Am Magen und Darm nichts besonderes. Die Nierenkapsel schwer ablösbar. An der Schnittfläche der Nieren gürtelförmige Hyperämie zwischen Mark- und Rindensubstanz.

Die Herzkammern enthalten Cruor. Ein Teil des Endocardium, besonders an den Klappen, etwas gerötet. Blut spektroskopisch normal.

No. 2. Einem Hund von 3,5 Kilo Körpergewicht wurde auf verschiedenen abgeschorenen Körperstellen 15 % Diaminlösung aufgepinselt. Nach einer Pinselung am Kopf zeigt sich am folgenden Tag Conjunctivalödem und mässige Schleimsekretion. Exophthalmus und gesteigerter Intraoculardruck nicht zu bemerken. Die Symptome sind nach 5 Tagen fast ganz zurückgegangen, mit Ausnahme einer leichten Hyperämie der Conjunctiva. Demselben Hund wurde nach Verschwinden aller Symptome wiederholt 10% Diaminlösung in's Auge geträufelt. Schon 4 h nach der ersten Application entstand Conjunctivalhyperämie und mässige Schleimsekretion. Diese Erscheinungen verstärkten sich, es entsteht Chemosis und leichte Trübung der Cornea, Exophthalmus aber wurde nicht gesehen. Derselbe Hund wurde durch subcutane Einspritzung von 0,25 vergiftet. Während des Lebens die bekannten Symptome: Trägheit, Exophthalmus, erhöhter intraocularer Druck, Speichelfluss; kein sichtbares Ödem. Der Harn braun gefärbt, alkalisch, Spuren von Eiweiss, keine Blutkörperchen. Vor dem Tode Erbrechen. Exitus 11 h nach der Injection.

Bei der Sektion keine deutlichen Symptome in den Augen. Äusserlich ist kein Ödem wahrnehmbar, die Injektionsstelle ist braun verfärbt. Die Venen gefüllt, in den Halsvenen, Herzkammern und Vorhöfen Gerinsel. Trachea und Bronchien mit schaumigen Schleim gefüllt. Am Ligament. ary-epiglotticum finden sich Runzeln, die auf starkes Ödem hinweisen. Die Oberfläche der Lunge ist dunkelrot gefleckt. Auf den Schnittflächen sieht man die Zeichen von Stauung und Ödem. In den Arterien dunkles flüssiges Blut, das spektroskopisch die O-Hb Streifen zeigt. Herz in Diastole, Milz Leber und Nieren sind hyperämisch.

Unter dem Mikroskop findet man in den Lungenalveolen keine Blutkörperchen sondern massenhafte amorphe, durch Eosin sich färbende feine Körnchen. Ihre Blutgefässe sind erweitert, und enthalten entfärbte rote Blutkörperchen und Hämoglobinkrystalle. Auch die Blutgefässe vom Leber-, Nieren- und Herzmuskelgewebe sind erweitert, zeigen aber keine zellige Veränderung.

Die Untersuchung über Ätherschwefelsäuregehalt im Harn intravitam ergab nichts bestimmtes.

Aus diesen Versuchen ist folgendes zu schliessen: Bei den Hunden ist eine Resorbtion des Diamins von der Haut unwahrscheinlich, da die bemerkten geringen Symptome (Conjunctivalödem und gesteigerte Schleimsekretion) vermutlich von dem direkten Einbringen des Giftes in die Augen herrühren (Reiben mit den Pfoten.)

Wenn man Paraphenylendiamin direkt ins Auge einträufelt, bewirkt es Conjunctival - Hyperämie - Ödem, Chemosis, schleimigeiterige Sekretion und leichte Trübung der Hornhaut. Dabei entsteht weder Exophthalmus noch Steigerung des Intraoculardruckes. Bei subcutaner Application wirkt ca. 0,1 auf 1 kg Tiergewicht tötlich. Es entsteht Exophthalmus, Steigerung des Intraoculardruckes, Speichelfluss, Erbrechen, Diarrhöe und Convulsionen vor dem Tode. Die Symptome an den Augen sind mitunter undeutlich.

Methämoglobinbildung haben wir nicht beobachtet.

Dagegen deutet der Befund von Hb-Krystallen in den Blutgefässen der Lungen darauf hin, dass die Blutkörperchen des Hundes stärker ergriffen werden als die des Kaninchens.

Die Harnmenge wird nicht vermehrt. Der Harn ist manchmal alkalisch, enthält ein wenig Eiweiss. Blutbeimengung im Harn haben wir nicht beobachtet. Der Harn bildet beim Stehenbleiben im Reagensglas an der Oberfläche einen braunen Ring.

An der Leiche sieht man Lungenödem, zuweilen auch Glottisödem, Ödem an den Augenlidern, hyperämischer Zustand der inneren Organe.

Ödem des Unterhautgewebes wurde nicht beobachtet.

VI. Wirkung der intravenösen Injection (auf Kaninchen.)

No. 1. Einem Kaninchen von 1 Kilo Körpergewicht wurden 0,2 Para-Phenylendiamin in 10%iger Lösung in die Halsvene eingespritzt. Das Diamin war mit Natriumcarbonat genau neutralisiert und das freie C O_2 durch erwärmen ausgetrieben. Es erfolgten sofort heftige Convulsionen und in kurzer Zeit (10—15 Minuten) tritt der Tod ein.

Bei der Section zeigt sich Unterhautgewebe gar nicht ödematös. Venen im Halse und in den Extremitäten stark gefüllt; Das Blut in denselben flüssig; Darmschläuche, besonders Dickdarm, aufgebläht. In der Bauchhöhle finden sich kleine Mengen klaren Exsudats. Leber, Milz und Nieren sind blutreich. In der Brusthöhle und im Herzbeutel kein Erguss. In den Vorhöfen und Kammern des Herzens findet sich Blutgerinsel, welches strangförmig in die Gefässstämme sich hineinerstreckt. Die Oberfläche der Lungen dunkelrot gefleckt, aus der Schnittfläche fliesst sulzige, schaumige Flüssigkeit. Harn reagiert schwach alkalisch. Blut zeigt spektroskopisch normal.

No. 2. Kaninchen von 3400 g bekommt 0,3 g Paraphenylendiamin in die rechte Vena jugularis.

Es zeigt keinerlei Vergiftungserscheinungen. Nach 6 Tagen wird demselben Tier 0,4 Diamin in die linke Halsvene gegeben; Zu Ende der Operation traten Convulsionen und Athembeschleunigung ein. Athmung 100, Puls 200. Nach der Operation ist das Tier gelähmt und versucht vergebens zu gehen. Nach 2 Stunden sind Athem- und Pulsbeschleunigung etwas geringer. Temperatur 39.5° C. Nach 6 Stunden ist die Lähmung ganz verschwunden. Athmung noch ziemlich beschleunigt. Temperatur 39° C. Die Zunge etwas geschwollen, die Augen etwas vorstehend, Plica semilunaris etwas geschwollen und hyperämisch. Speichelsekretion vermehrt. Nach mehreren Tagen ging das Tier unter dem Zeichen allgemeiner Erschöpfung zu Grund Die Autopsie ist nicht ausgeführt.

Es wurde also bei der intravenösen Injection des Giftes einmal akuter Erstickungstod und einmal vorübergehende Lähmung und Convulsionen mit nachfolgendem langsamen Erschöpfungstod beobachtet. Ödem und Augenerscheinungen waren nicht gut ausgeprägt.

Die Sektion des einen Tieres ergab ziemlich gleichen Befund, wie bei den nach subcutaner Injection zu Grunde gegangenen Tieren, aber ohne bedeutendes Ödem.

VII. Wirkung auf einzelne Organe.

1) 10 % Paraphenylendiaminlösung wurde auf das blossgelegte Rückenmark eines decapitirten Frosches gebracht. Es stellte sich weder Tetanus noch Lähmung ein, bei direkter faradischer Reizung des Rückenmarkes war nichts ungewöhnliches zu sehen.

2) Die Gefässe der hinteren Extremitäten eines frisch getöteten Frosches wurden einerseits mit physiolog. Kochsalzlösung, andererseits mit 0,1 % Diaminlösung durchspült. Bei elektrischer Reizung des Nervus ischiadicus war die Erregbarkeit der vom Gift durchströmten Seite stark herabgesetzt. Bei direkter Reizung der Muskeln sind sie noch gut erregbar, d. h. das Paraphenylendiamin lähmt die Endapparate der motorischen Nerven: Es hat schwach curareartige Wirkung. In beiden Extremitäten finden sich grosse Mengen klarer Flüssigkeit unter der Haut, also besteht keine direkte Wirkung von Paraphenylendiamin auf die Lymphbildung.

3) Versuch mit überlebendem Blut.

Einem Volumen geschlagenes Blut wurde 1 Volumen 1 % Paraphenylendiamin zugesetzt.

Die Mischung färbt sich alsbald braun und die Färbung nimmt immer mehr an Intensität zu.

Die Blutproben zeigen immer die Streifen des Methämoglobins im Rot, welche mit den durch Zusatz

von salpetrigsaurem Kalium oder Ferrocyankalium erzeugten Streifen ganz und gar übereinstimmen. Das Blut wird wieder rot, wenn man ihnen Schwefelammonium zusetzt, zugleich verschwindet der characteristische Streifen im Rot und die beiden Oxyhämoglobinstreifen in Gelb und Grün treten deutlich hervor, verschmelzen aber dann zu einem Steifen (das reduzierte Hämoglobin.)

Setzt man der Blutlösung einige Tropfen Para-Phenylendiamiulösung zu, so tritt allmählich Dunkelfärbung und ein flockiger Niederschlag auf, der sich durch Natriumcarbonat wieder löst. Spektroskopisch sind hier nur die Oxyhämoglobinstreifen zu sehen.

Es wurde manchmal Saure-Haematinbildung beobachtet, aber dies rührt von der starken Säure-Reaction der Paraphenylendiaminlösung her, welche durch teilweise Zersetzung des Salzes, das ist durch die frei werdende Salzsäure, verursacht ist. So sieht man immer nur Methaemoglobinbildung, wenn man vor dem Gebrauch die Lösung neutralisiert.

Bei mikroskopischer Untersuchung zeigen sich die roten Blutkörperchen ganz und gar entfärbt, teilweise zerfallen. Man findet ausserdem schwarze nadelförmige Krystalle in sternförmiger Anordnung. Manchmal finden sich keine Krystalle, sondern nur die gelben bis braunen Pigmentschollen.

Gibt man zu frischem Ochsenblut das gleiche Volumen 1% Para-Phenylendiamin, so gerinnt es überhaupt nicht. Verwendet man 2%ige Lösung so findet die Gerinnung nach mehreren Stunden statt. Mit 10%iger Lösung ist das Blut in einer Stunde, mit gesättigter Lösung gleichzeitig bezw. sogar eher, wie Controllprobe mit reinem Blut, coaguliert. Das coagulierte Blut scheidet kein Serum aus.

In dieser Gelegenheit sei bemerkt, dass Coagulationsversuche mit Meta- und Orthverbindung fast gleiches Resultat gegeben hatten.

4) Durch ein isoliertes Froschherz wurden abwechselnd mit Para-Phenylendiamin versetztes und reines verdünntes Schweineblut getrieben und die Zahl der Contraktionen, sowie die Secundenmenge des gepumpten Blutes beobachtet, mit folgendem Resultat:

	Herzschläge	Durchgelaufene Blutmenge
Paraphenylendiamin-freies Blut	58	16 cm^3
	56	17 „
Mit 0,02 g Paraphenylendiamin versetztes Blut.	60	17 cm
	60	17 „
	60	17 „
	57	17 „
	58	17 „
Paraphenylendiamin-freies Blut.	60	18 cm
	59	18 „
Mit 0,2 gr. Paraphenylendiamin versetztes Blut.	56	16 cm
	55	16 „
	55	16 „

Es scheint also, dass das Paraphenylendiamin entweder auf die Frequenz des Herzschlages, oder auf die Sekundenarbeit des Herzens keinen grossen Einfluss ausübt. Jedoch wird das Blut durch Zusatz von Paraphenylendiamin dabei dunkel gefärbt. Ob Paraphenylendiamin bei der Vergiftung durch Methämoglobinbildung auf das Herz wirkt, ist aus diesem Versuche nicht zu

ersehen, weil das Herz erst nach längerer Einwirkung des Methämoglobins durch dieses ungünstig beeinflusst wird.

Anhangsweise soll hier die Beschreibung der Versuche mit Meta- und Orthophenylendiamin stattfinden.

I. Metaphenylendiamin.

1. Frosch. 7/VI. 1900 5 h Nachmittags erhält 0,01 gr. Metaphenylendiamin subcutan.

7 h Athmung oberflächlich, keine weiteren Symptome.

11/VI. 11 h Vormittags erhält 0.01 gr. Methaphenylendiamin subcutan.

$3^1/_2$ h Nachmittag noch 0,01 gr. subcutan injiciert; ohne Erfolg.

13/VI. $4^2/_3$ h Nachmittags 0,01 gr., bald nachher noch 0.005 gr. Metaphenylendiamin injiciert.

14/VI. $11^1/_2$ h Vormittags 0,02 gr., nach $^1/_2$ Stunde noch 0,01 gr. Metaphenylendiamin eingespritzt, ohne Erfolg.

15/VI. $10^1/_2$ h Vormittags 0,04 gr. eingespritzt.

21/VII. Nachmittags tot aufgefunden.

Sectionsbefund: Keine Veränderung an der Injectionsstelle, auch keine Lymphstauung. Die Muskelfasern sind nicht gefärbt. Herz in Diastole. Blutgefässe etwas erweitert. Leber schmutzig braun gefärbt. Mikroskopisch sieht man im Lebergewebe massenhafte amorphe Pigmentschollen, ebenso im Milzgewebe, aber nicht so reichlich. Blutzellen normal.

2. Frosch. 7/VI. 4 h Nachmittags erhält 0,015 gr. Metaphenylendiamin subcutan. $5^1/_2$ h Athmung oberflächlich.

11/VI. $11^1/_2$ h Vormittags subcutane Injection von 0,01 gr. Metaphenylendiamin.

$3^1/_2$ Uhr Nachmittags noch 0,01 gr.

12/VI. $4^3/_4$ h Nachmittags 0,02 gr. eingespritzt.

13/VI. $10^1/_2$ h Vormittags 0,03 gr. injiciert.

15/VI. $10^1/_2$ h Vormittags 0,06 gr. injiciert; immer ohne Erfolg.

Nach Verlauf eines halben Monats wird er getötet und untersucht.

Im Leber- und Milzgewebe sieht man mikroskopisch massenhaft Pigmentschollen, in jener reichlicher als in dieser. Sonst keine nennenswerte Veränderung.

3. Weisse Maus. 22/VI. 11 h Vormittags 0,005 gr. Metaphenylendiamin subcutan injiciert. Sie scheint erregt. Allmählich stellt sich Singultus ein und sie wird comatös, erholt sich aber wieder.

27/VI. 11 h Vormittags 0,005 gr. Metaphenylendiamin subcutan injiciert.

Dyspnoe ist das einzige Symptom, welches ziemlich lange andauert.

28/VI. $11^1/_3$ h Vormittags 0,005 eingespritzt. Dyspnoe dauert bis 2/VII.

2/VII. Noch 0,005 gr. des Giftes eingespritzt. Der Tod tritt unter demselben Symptom ein.

4 Beim Vermischen von Blut mit der Metaverbindung trat die gleiche braune Färbung wie bei der Paraverbindung ein; spektroskopisch war Methämoglobin nachzuweisen. Unter dem Mikroskop zeigt sich kein Krystall. Bezüglich der Coagulation verhält sich Metaphenylendiamin wie die Paraverbindung.

Metaphenylendiamin wirkt also bei Fröschen und Mäusen viel schwächer als Paraphenylendiamin. Das wichtigste Symptom ist Dyspnoe. Weder Lähmung noch Convulsion tritt ein.

Der Leichenbefund bietet nichts besonderes, abgesehen von Pigmentablagerung im Leber- und Milzgewebe bei Fröschen. Auffallend ist, dass bei Metaphenylendiaminvergiftung keine Verfärbung der Muskeln eintritt.

II. Orthophenylendiamin.

1. Frosch. 11/VI. 1900 4 h Nachmittags 0,01 gr Orthophenylendiamin subcutan injiciert.

12/VI. $4^3/_4$ h Nachmittags erhält 0,01 gr., bald nachher noch 0,01 gr. Orthophenylendiamin subcutan injiciert.

13/VI. $10^1/_3$ h Vormittags 0,03 gr. injiciert; immer ohne Erfolg.

15/VI. $10^1/_2$ h Vormittags 0,04 gr. subcutan injiciert.

26/VII. Tot aufgefunden.

Es hatte an der Einstichstelle Infektion stattgefunden, die ausgedehnte Nekrose hervorrief. Hierin ist die Todesursache zu suchen.

2. Weisse Maus. 22/VI. 0,005 gr. Orthophenylendiamin subcutan injiciert. Sie ist etwas träge und die Athmung ist beschleunigt. Erholt sich in kurzer Zeit vollständig.

3. Weisse Maus. 3/VII. 5 h 10 m Nachmittags 0,01 g Orthophenylendiamin subcutan injiciert. Daraufhin erscheint die Athmung etwas beschleunigt.

4/VII. 4 h Nachmittags 0,01 g injiciert; keine weiteren Symptome.

5/VII. Tot aufgefunden. Totenstarre vorhanden. Keine Veränderungen an der Injectionsstelle. Herz in Systole. Die Milz ist gerötet. Ein Teil des Darmschlauches hyperämisch. Die Leber hat eine Cyste, welche schmierige Flüssigkeit enthält. Im Leber- und Milzgewebe keine nennenswerte Pigmentablagerung. Die Lungen sind hyperämisch. Die Herzmuskelfasern, die Leber-, Milz- und Nierenzellen scheinen ein wenig getrübt. Die Blutkörperchen sind stechapfelförmig.

Durch Zusatz von O-Phenylendiamin zu Blut wird die gleiche Farbenänderung hervorgerufen, wie durch m- und p-Diamin. Auch spektroskopisch erhält man den gleichen Befund. Unter dem Mikroskop zeigen sich statt der schwarzen, nadelförmigen Krystalle der Para-Verbindung, braune prismenförmige. Das Verhalten zur Coagulation des Blutes ist wie beim Para- und Meta-Phenylendiamin.

Orthophenylendiamin wirkt also auch sehr schwach.

Als Symptom haben wir Athembeschleunigung gesehen.

Der Leichenbefund bietet auch nichts besonders, abgesehen von Pigmentablagerung im Leber- und Milzgewebe bei Fröschen.

Eine **Färbung des Gewebes tritt nicht ein.**

Die auffallendste Erscheinung, die das Paraphenylendiamin macht, sind die starken Ödeme des Unterhautzellgewebes.

Diese Ödeme sind wohl meistens am Kopf localisiert, doch treten sie auch an solchen Stellen auf, wo sie direkt durch mechanische Verschliessung lebensbedrohliche Folgen erzeugen können, z. B. am Kehlkopfeingang.

Der Tod der Kaninchen ist zum Teil durch Erstickung erfolgt: Indem die geschwollene Zunge und die Schwellung des Bindgewebes am Halse den Zutritt der Luft zum Kehlkopf verlegen. Ebenso ist ein Hund

direkt an Glottisödem erstickt, d. h. es können die auftretenden Ödeme direkt lebensbedrohlich werden.

Eine erste Unterfrage ist die: Ob wässerige Lösung des Diamins die Haut durchdringen könne. Ausser unseren Tierversuchen, welche diese Frage verneinen lassen, nur mit Ausnahme bei denjenigen an Fröschen, spricht dagegen auch der Verlauf des von Pollak beschriebenen Vergiftungsfalls.

Wiederholte Aufpinselung war ohne Folge geblieben. Bei der Pinselung, an die sich die Erkrankung anschloss, kam zuerst eine intensive Hautentzündung und darnach erst trat das Ödem auf. Da zuerst die Haut nichts durchgelassen hatte, so darf man wohl aus allem den Schluss ziehen, dass die Veränderung der Haut durch die Entzündung dem Durchtreten des Giftes erst den Weg gebahnt hat. Das Erste ist das Eindringen geringer Mengen von Lösung in die Haarbälge und Hautdrüsen. Hier beginnen jetzt durch die Reizwirkung des Stoffes entzündliche Veränderungen und erst wenn diese einen gewissen Umfang erreicht haben, dann ist die Haut leichter von dem Gift zu durchdringen.

Von all den verschiedenen Symptomen des Diamins ist die allgemeine Lähmung der Frösche und Mäuse das wenigst überraschende. Von allen verwandten Benzolderivaten ist dieselbe Wirkung constatiert, so von Anilin, Amidophenol u. s. w.

Die Entstehung des Ödems jedoch ist ein ganz specifisches Teilsymptom und deshalb noch genauer zu besprechen. Als erste Frage kann man aufstellen:

Ist das Ödem eine direkte Folge der örtlichen Paraphenylendiamin-Anwendung, also ein einfaches, entzündliches Ödem?

Dafür sprechen die bisher am Menschen gesehenen Vergiftungen:

Am Kopfe wurde das Haarfärbemittel angewendet und am Kopfe treten beim Menschen die Ödeme auf.

Die Tierversuche sprechen jedoch in manchem Punkte gegen diese Auffassung.

Die Kaninchen erhielten allemal die subcutane Einspritzung am Rücken und ganz bestimmt begann das Ödem am Kopf, an der Zunge, an der Wangenhaut sich auszubilden, war etwa nach zwei Stunden schon auffallend kenntlich und nahm dann noch weiterhin in den nächsten Stunden zu. Gleichgültig, ob weit nach vorn oder weiter nach hinten am Rücken die Injection gemacht wurde; das Ödem begann immer am Kopf.

Auch darauf wurde geachtet, ob etwa das Ödem zunächst an der Injectionsstelle beginnt und sich von da auf den Kopf durch direkte Fortleitung ausbreitet.

Auch diese Annahme ist durch die genaue Untersuchung der Leiche, wobei eine continuierliche Ausdehnung des Ödems vom Rücken her gegen den Kopf vermisst wurde, als unrichtig zurückzuweisen.

Es ist also darnach das Auftreten des Ödems so aufzufassen, dass es der Ausdruck einer allgemeinen Vergiftung ist, die nach besonderer örtlicher Disposition der dort gelegenen Organe am Kopf sich hauptsächlich ausbildet. — Unsere Auffassung ist also die, dass das injicierte Gift vom Rücken aus resorbiert und nun durch die Circulation in die Blutgefässe am Kopf kommend, dort gerade die Bedingungen für die Erzeugung des Ödems findet.

Wir haben uns viel Mühe gegeben, die eigentliche Entstehungsursache dieses Ödems aufzufinden, sind aber zu einem bestimmten Schluss nicht gekommen.

Zunächst ergab die Untersuchung der aus dem infiltrierten Bindegewebe ausgepressten Flüssigkeit, dass

dieselbe zwischen 4—5 Procent festen Rückstand enthielt. Dies ist ungefähr der Gehalt der Lymphe, entspricht aber nicht der Zusammensetzung eines entzündlichen Transsudates.

Die Lymphe des Ödems reagierte schwach alkalisch, wie die Lymphe unter normalen Bedingungen. Auch der von den vergifteten Kaninchen vermehrt gebildete Speichel reagiert so stark alkalisch, wie der Speichel der normalen Kaninchen. Diese erste Untersuchung ergab also keine auffällige Abweichung von den normalen Beziehungen.

Ausgezeichnet ist nun aber an dem Vergiftungsödem, dass es sich immer an den ersten Atmungswegen etabliert hat. In der Mundhöhle, am Glottiseingang nimmt es seinen Anfang. — Es ist schon oben davon gesprochen, dass man das Ödem nicht als einfaches Stauungsödem erklären kann. Bekanntlich nimmt die Lymphbildung in einem umschriebenen Bezirk dann besonders stark zu, wenn die abführenden Venen unterbunden sind. Wenn also die abführenden Venen am Kopf durch isolierte Gerinselbildung verstopft wären, so könnte man darin eine mechanische Erklärung für das Ödem finden. Die Untersuchung dieses Punktes fiel gleichfalls negativ aus. In den Fällen mit sehr stark ausgebildetem Ödem waren die direkt von den infiltrierten Stellen ausgehenden Venen mit flüssigem Blut gefüllt. Es bleiben nun von eigenartigen Bedingungen, welche am Kopfe gegenüber anderen Orten vorhanden sind, noch übrig: Die Angrenzung der Schleimhäute an die äussere Luft und die reiche Einlagerung von adenoidem Gewebe in der Submucosa.

Als die plausilbelste Annahme für die Entstehung unseres Phänomens ist uns bei vielfacher Überlegung

immer die erschienen: Das im Blut circulierende Paraphenylendiamin wird in den peripheren Capillaren zum Teil in die Lymphe ausgeschieden. Hier findet es nun am Kopf die Bedingungen für gewisse chemische Umsetzungen, welche dann zur lockeren Gerinnung oder wenigstens zu erschwerter Vorwärtsbewegung der Lymphe führen.

Das stark geschwollene, subcutane oder vielmehr submucöse Zellgewebe macht nicht den Eindruck, den man von einem Ödem an der menschlichen Leiche bekommt: Schneidet man in das ödematöse Gewebe bei einer Leiche ein, so erfolgt sofort ein reichliches Ausströmen dünnwässeriger Flüssigkeit. Dagegen machte das Ödem bei unseren Tieren einen mehr gelatinösen Eindruck. Man konnte wohl durch Pressen Flüssigkeit zum Austreten und Zusammenfliessen bringen. Aber die Consistenz war anders, wie beim ödematösen Gewebe.

Es ist weiterhin daran zu erinnern, dass auch bei anderen giftigen Substanzen gleichartige ödematöse Schwellungen an den oberen Luftwegen vorkommen. So ist als unangenehme Nebenwirkung von Jodkalium, Glottisödem schon wiederholt von so schwerer Ausbildung gesehen worden, dass die Tracheotomie als lebensrettende Operation notwendig wurde. (Kunkel, Toxikologie pag. 377.) Vom Jodkalium sind noch weitere örtliche Störungen in den Respirationswegen als ein häufiges Symptom bekannt, so der Jodschnupfen und die Pharyngo-laryngitischen Zeichen. Es ist zur Erklärung dieser Veränderungen an örtliche Ätzung durch Jod und zwar im Einzelnen nachfolgender Hypothese gedacht worden. An Oberflächenstellen, wo saure Reaction herrscht, wird Jodwasserstoffsäure abgespalten und aus dieser wird dann durch Oxidation Jod frei, das ätzend wirkt!

Indess ist auch die andere Möglichkeit offen zu halten, dass es sich um einfaches Stauungsödem handelt: Denn es wird bei der Einzelbeschreibung solcher Jodkalium-Intoxikationen ausdrücklich hervorgehoben, dass örtliche prädisponirende Veränderungen vollständig gefehlt haben.

Ein weiteres hieher gehöriges Vorkommnis haben Hinsberg und Treupel beschrieben.

An einem Hunde wurde nach allgemeiner Vergiftung mit Paracetamidsphenol beiderseitige Parotitis und Chemosis auf beiden Augen gesehen. Bei Wiederholung dieses Versuches blieb der Erfolg aus. —

Man erkennt hierin dieselben Erscheinungen, wie sie fast typisch mit Paraphenylendiamin an Kaninchen erzeugt werden können.

Analogien gibt es also in der Toxikologie für die merkwürdigen Schwellungen. Die völlige Aufklärung des näher Geschehenen steht aber immer noch aus. —

Eine Beziehung des adenoiden Gewebes zu dem Ödem ist wenig wahrscheinlich: Denn im Darm, wo solches Gewebe ebenso reichlich eingelagert ist, war bei den vergifteten Thieren nichts auffallendes zu sehen.

Zum Schlusse erlaube ich mir meinem hochgeehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Kunkel für die gütige Anregung zu dieser Arbeit, für seine wertvolle Unterstützung bei der Anfertigung derselben und freundliche Übernahme des Referates meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Ebenso nehme ich an dieser Stelle Veranlassung, Herrn Doctor Fessel, Assistent am pharmakologischen Institut, für seine liebenswürdige Unterstützung herzlich zu danken.

Literatur.

1) **Dubois** und **Vignon**: Archiv de Physiol. [4] 2, 255—260. Refrirt in Mary's Jahresbericht über den Fortschritt der tierischen Chemie. 1888. Pag. 43.

2) **Dubois** und **Vignon**: Comptes rendus de l'academie des Sciences de Paris. 107. 1888. Pag. 535. Refrirt in Maly's Jahresbericht über den Fortschritt der tierischen Chemie. 1889. Pag. 57.

3) **Kobert**: Fortschritt der Medicin 1890. Nr. 7. Pag. 282.

4) **Kobert**: Handbuch der Intoxication, Pag. 443.

5) **Puppe**: Vierteljahrschrift für gerichtliche Medicin 3. Folge. 12. Band, 1896.

6) **Pollak**: Wiener klinische Wochenschrift, 1900, No. 31 Pag. 712.

7) **Kunkel**: Toxikologie, Pag. 616.

8) **Hinsberg** und **Treupel**: Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie, 30. Band, Pag 229.